Über

Chinotoxin.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

der

hohen philosophischen Facultät

der

Universität Basel

vorgelegt von

Ernst Fussenegger aus **Dornbirn.**

Tag der mündlichen Prüfung 17. November 1899.

München 1900.

Über

Chinotoxin.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

der

hohen philosophischen Facultät

der

Universität Basel

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

vorgelegt von

Ernst Fussenegger aus **Dornbirn.**

Tag der mündlichen Prüfung 17. Novemher 1899.

München 1900.
Druck von j. Fuller, Weinstrasse 3.

Meiner lieben Mutter

gewidmet.

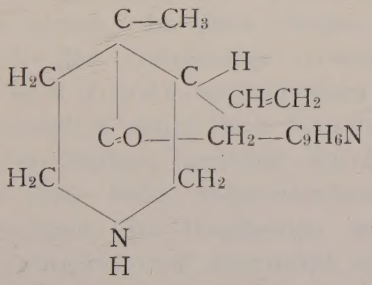
Vorliegende Arbeit wurde im chemischen Laboratorium der königl. technischen Hochschule München ausgeführt.

Es sei mir gestattet, an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer Herrn Professor Dr. Lipp sowie insbesondere Herrn Dr. G. Rohde, Assistent an der königl. technischen Hochschule, für das mir im reichsten Maase bezeugte Wohlwollen und für die mir ertheilten Rathschläge meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Einleitung.

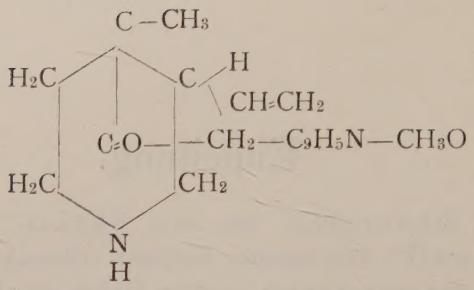
Die Schwierigkeit, den von Skraup und Konek de Norwall[1]) bewiesenen tertiären Charakter des Stickstoffs in der sogenannten zweiten Hälfte der Chinaalkaloide mit der sekundären Natur des Cincholeupons und der Cincholeuponsäure in Einklang zu bringen, ist durch die von W. v. Miller und Rohde im Cinchonin[2]) angenommene und experimentell gestützte Kohlenstoff-Stickstoffbindung beseitigt worden. Diese Bindung, die im Cincholeupon und in der Cincholeuponsäure aufgehoben ist, aber auch schon im Methylcinchonin nicht mehr besteht, kann, wie die beiden Forscher zeigten, durch Kochen der Chinaalkaloide mit verdünnter Essigsäure ganz allgemein gelöst werden.

Als Produkt dieser Spaltung aus Cinchonin und Cinchonidin erhielten W. v. Miller und Rohde eine von ihnen als Cinchotoxin bezeichnete Base, der sie die Formel



beilegten, während Chinin und Chinidin ein als Chinotoxin bezeichnetes Produkt lieferten, dem aus Analogiegründen die Formel

[1]) Skraup u. Konek de Norvall B. 26, 1968.
[2]) W. v. Miller u. Rohde B. 27, 1187 u. 1279.



znzusprechen ist. Diese Formel zu stützen und das Chinotoxin überhaupt des Näheren zu studieren, wurde mir als Aufgabe übertragen, und im Folgenden gebe ich das Resultat meiner Untersuchungen.

Specieller Theil.

Darstellung des Chinotoxins.

100 gr Chinin werden (analog der Darstellung des Cinchotoxins von W. v. Miller und Rohde[1]) mit 200 gr 50 % Essigsäure und 1200 gr Wasser in Lösung gebracht und die Lösung 32—34 Stunden im Schwefelsäurebade am Rückflusskühler zum Sieden erhitzt. Nach erfolgter Abkühlung wird die klare röthliche braune Lösung mit Natronlauge übersättigt und das ausfallende bräunliche Öl mit Äther ausgeschüttelt. Die schwach gelb gefärbte ätherische Lösung wird sodann sorgfältig mit Pottasche getrocknet, von unverändert gebliebenen, beim Trocknen der ätherischen Lösung im colloidalen Zustande sich abscheidenden Chinin abfiltrirt und der Äther abdestillirt. Das Chinotoxin hinterbleibt hiebei als ein gelblich braunes Öl, das auch nach sorgfältiger Reinigung mittelst seines gut krystallisierenden oxal- oder sauren weinsauren Salzes bisher nicht krystallisiert erhalten werden konnte. In allen übrigen Eigenschaften bildet es jedoch das vollständige Analogon des von W. v. Miller und Rohde beschriebenen Cinchotoxins, insbesondere hinsichtlich seines stark basischen Charakters, seiner Fähigkeit zur Bildung basischer, durch eine intensiv rothgelbe Farbe ihrer Salze ausgezeichneter Hydrazone, durch sein Vermögen, im Gegensatze zu Chinin und Cinchonin, mit Natrium und Amylnitrit eine Isonitrosoverbindung zu geben, sowie bezüglich gewisser Farbenerscheinungen, von denen die mit alkalischer Diabenzolsulfosäure eintretende Purpurfärbung schon in der Haupt-

[1]) B. 27, 1187.

abhandlung[1]) von W. v. Miller und Rohde erwähnt ist, während eine nicht minder charakteristische gleichartige Färbung, welche eintritt, wenn man Cinchotoxin oder Chinotoxin mit etwas Alkohol und einigen Tropfen thiophenhaltigen Nitrobenzols übergiesst, bisher nicht veröffentlicht war.[2])

Da die Darstellung des Chinotoxins nach dem von W. v. Miller und Rohde aufgefundenen Verfahren sehr zeitraubend ist, und da die genannten Forscher nachgewiesen haben, dass das durch Schmelzen von Cinchoninbisulfat entstehende Cinchonicin Pasteurs, welches bis dahin nur als Harz unbekannter Constitution in der Literatur beschrieben war, mit Cinchotoxin identisch ist.[3]) so schien es mir wünschenswerth, festzustellen, dass das nämliche Verhältniss auch zwischen Chinotoxin und Chinicin besteht und dass ersteres auch nach dem kürzeren Verfahren von Pasteur gewonnen werden kann. Meine nächste Aufgabe bestand daher in der Darstellung von Chinicin.

Darstellung von Chinicin.

Pasteur gewann das Chinicin durch Schmelzen des mit wenig Wasser versetzten trockenen Chininbisulfats. Da in diesem Falle aber Temperaturen von 160° und darüber nothwendig sind und leicht vollständige Zersetzung des gebildeten Chinicinbisulfats eintritt, so verfuhr ich

---

[1]) B. 27, 1187.

[2]) Dieselbe wurde ebenfalls von W. v. Miller und Rohde aufgefunden, und scheint ganz allgemein starken Basen mit freier Imidgruppe zuzukommen.

[3]) Gewisse von W. v. Miller und Rohde beobachtete Differenzen in der krystallographischen Ausbildung von Cinchotoxin und Cinchonicin (B. 28, 1058, 1071) beruhen auf gelegentlich hervortretender Dimorphie beider Substanzen. Ein von Herrn Brunner im hiesigen Laboratorium mit besonderer Sorgfalt vorbereitetes, krystallisirtes Material, welches durch wiederholte Krystallisation aus Äther erhalten wurde, ergab jedoch nach den Untersuchungen des Herrn Zirngiebl im mineralogischen Institut des Herrn Prof. Groth vollständige Identität der Substanzen.

ähnlich wie Hesse,[1]) indem ich die durch Eintragen von je 100 gr Chinin in die theoretische Menge mässig verdünnter Schwefelsäure gewonnene Lösung von Chininbisulfat in einer Schale bis zur Bildung einer Krystallhaut eindampfte, dann in einen Erlenmeyerkolben von möglichst grosser Basis einfüllte und unter beständigem Absaugen der Wasserdämpfe im Ölbade auf 140—150° erhitzte. Das hiebei zunächst zu einem Krystallkuchen erstarrende Chininbisulfat schmilzt nach einiger Zeit zu einer braunen Masse und geht dabei in das isomere Chinicinbisulfat über. Hat das Schmelzen 1—2 Stunden angedauert, so ist die Umwandlung vollendet. Man zersetzt dann das mit Wasser in Lösung gebrachte Reaktionsprodukt durch überschüssige Natronlauge und isoliert die freie Base, die wie das Chinotoxin ölig zur Abscheidung kommt, in der dortselbst beschriebenen Weise durch Ausschütteln mit Äther.

Das so in einer Ausbeute von 60—70 % entstehende Chinicin zeigt alle Eigenschaften des auf dem früher angegebenen Wege erhaltenen Chinotoxins und erweist sich mit diesem, wie erwartet, als identisch. Im einzelnen habe ich dies bewiesen durch den Vergleich der weiter unten beschriebenen Nitroso- und Nitroso-Isonitrosoverbindungen beider Körper. Ausserdem hätte ich noch zahlreiche weitere Derivate zum Vergleich heranziehen können. Da aber die vorstehenden Beispiele die Identität genügend sicher stellen und das Chinotoxin sich nach der von v. Miller und Rohde aufgefundenen Methode nur mit einem relativ grossen Zeitaufwande darstellen lässt, so habe ich mich mit den angegebenen Beispielen begnügt und meine gesammten übrigen Versuche mit Material durchgeführt, welches nach der rascher zum Ziele führenden Methode von Pasteur gewonnen worden ist.

Hydrazon des Chinotoxins.

Da die mit gewöhnlichem Phenylhydrazin ausgeführten Versuche, die in der von W. v. Miller und Rohde für

[1]) A. 178. 245.

das Hydrazon des Cinchotoxins vorgeschriebenen Weise angestellt wurden,[1]) zu amorphen Hydrazonen führten, so verwendete ich bei meinen weiteren Versuchen das eine grössere Krystallysationsfähigkeit des gewünschten Derivates versprechende p. Bromphenylhydrazin. Dasselbe wurde zusammen mit der theoretischen Menge Chinotoxin in verdünnter Essigsäure gelöst und die infolge der eintretenden Hydrazonbildung rasch roth werdende Lösung zur Vollendung der Reaktion etwa 3 Stunden auf 60—70° erwärmt. Die nunmehr tief rothbraun gewordene Reaktionsflüssigkeit wurde nach dem Erkalten in überschüssige verdünnte Natronlauge gegossen. Unter einem Farbenwechsel in hellgelb fiel hiebei ein flockiger, sich beim Schütteln harzig zusammenballender Niederschlag aus. Derselbe wurde mit viel Äther aufgenommen, die ätherische Lösung von den zurückgebliebenen Schmieren abgegossen und nach dem Waschen mit Wasser mit festem Ätzkali getrocknet. Sobald ein gewisser Grad von Trockenheit erreicht war, wurde die ätherische Lösung trübe und begann ein gelbes Pulver fallen zu lassen. Sie wurde nun sofort durch ein Faltenfilter gegossen und dann ruhig stehen gelassen, wobei alsbald eine Ausscheidung von feinen, gelben, glänzenden Nädelchen eintrat. Leider entwickelte sich die Krystallisation beim weiteren Stehen nicht einheitlich, indem sich den Nädelchen rasch und ohne dass eine Sonderung durch fraktionirte Krystallisation möglich gewesen wäre, dicke, concentrisch gebaute gelbe Wärzchen und später ebenso gebaute weisse Wärzchen beimischten. Ausserdem fiel bei längerem Stehen noch ein harziges braunes Öl aus.

Die Trennung der erhaltenen verschiedenartigen Krystallisate erwies sich nur auf mechanischem Wege theilweise durchführbar, da Versuche, durch fraktionirte Krystallisation zum Ziele zu kommen, trotz Anwendung der verschiedensten Lösungsmittel stets nur ölige Abscheidungen ergaben, welche erst nach längerer Zeit erstarrten und keine

[1]) B. 28. 1067.

Gewähr der Einheitlichkeit boten. Es wurde daher schliesslich so verfahren, dass die ziemlich gross ausgebildeten gelben Wärzchen, welche das Hauptprodukt bilden und sich am leichtesten isolieren lassen, sorgfältig ausgelesen und sodann mit Äther gewaschen wurden. Sie zeigten nach dieser Behandlungsweise den Schmelzpunkt 141° und wurden, da sie sich nicht umkrystallisiren liessen, direkt der Analyse unterworfen.

0.115 gr Substanz lieferten 0.2613 gr Kohlensäure und 0.0643 gr Wasser.

0.1342 gr Substanz gaben 14.4 ccm Stickstoff bei 24° und 728 mm Barometerstand.

2.004 gr Substanz lieferten 0.7675 gr AgBr

Gefunden:	Berechnet für ein Hydrazon der Formel $C_{26}H_{29}N_4OBr$
C = 61.9	C = 62.3
H = 6.2	H = 5.88
N = 11.5	N = 11.3
Br = 16.3	Br = 16.2

Somit liegt in den isolierten Wärzchen thatsächlich ein Hydrazon von der theoretisch geforderten Zusammensetzung vor, mit welchem die daneben gebildeten, feinen gelben Nädelchen, die ebenfalls ein Hydrazon darstellen und einen beiläufig 15—20° höheren Schmelzpunkt haben, vielleicht geometrisch isomer sind.

Die ausserdem auftretenden weissen Wärzchen konnten infolge ihrer schweren Isolierbarkeit und ihres geringen Auftretens nicht näher untersucht werden, doch sei erwähnt, dass W. v. Miller und Rohde nach einer Privatmittheilung bei der Darstellung des Hydrazons aus Cinchotoxin ebenfalls Krystallisationen erhalten haben, welche neben gelben Warzen, weisse, von sonst ganz gleichem Habitus eingestreut enthielten, so dass die von mir beobachtete Erscheinung nicht isoliert dasteht.

Nitrosirung des Chinotoxins.

Dieselbe führt zu zwei Produkten:

1) Zu einem in Alkali unlöslichen, beim Erwärmen mit conc. Bromwasserstoffsäure Dämpfe von salpetriger Säure entwickelnden Körper, welcher nach seiner Zusammensetzung und seinem Verhalten als Nitrosoverbindung des Chinotoxins aufgefasst werden muss und

2) zu einem in Alkali löslichen in geringerer Menge entstehenden Produkt, welches nach Zusammensetzung und Verhalten neben der Nitrosogruppe noch eine Isonitroso gruppe enthält.

Zur Gewinnung dieser beiden Körper wurde 1 Theil Base in der zur Bildung des 2fach sauren Salzes genügenden Menge Salzsäure gelöst, die Lösung mit 10 Theilen Wasser verdünnt und hiezu eine ebenfalls verdünnte Lösung der theoretisch berechneten Menge Natriumnitrit unter Kühlung zugegeben. Nach kurzer Zeit beobachtet man eine Trübung der Flüssigkeit unter Abscheidung eines gelben Harzes, dem sich später ein gelblicher, aus kleinen drusenförmig gestellten Nädelchen bestehender Körper beimischt. Die Flüssigkeit blieb über Nacht stehen, dann wurde sie vom Harz abgegossen und in derselben Weise unter Zusatz von HCl noch 2--3 mal nitrosirt, so lange als Fällungen entstanden. Übergiesst man Letztere nach dem Abspülen mit Wasser, mit Äther und Natronlauge, so geht nach längerem heftigen Schütteln alles in Lösung. Die schwachgelb gefärbte ätherische Lösung wird abgehoben und nach mehrmaligem Waschen mit Wasser, sorgfältig mit Ätzkali getrocknet. Sobald ein gewisser Grad von Trockenheit erreicht ist, beginnt die Abscheidung gelber Kryställchen, worauf der Äther abfiltrirt und bis ungefähr zur Hälfte seines Volumens abdestillirt wird. Nach kurzer Zeit scheidet sich ein in schwach gelben Nädelchen krystallisirender Körper aus, welcher sich aus Alkohol, Äther, Chloroform, sowie aus Gemischen, wie Aceton und Ligroin, oder Benzol

und Ligroin umkrystallisiren lässt. Die reine Verbindung darf als farblos bezeichnet werden und schmilzt bei 94°.

Bei der Analyse ergab ein über conc. Schwefelsäure getrocknetes Präparat folgende Zahlen.

0.1496 gr Substanz gaben 0.3716 gr Kohlensäure und 0.0946 gr Wasser.

0.1523 gr Substanz lieferten 17 ccm Stickstoff bei 20° und 726 mm Barometerstand.

Gefunden	Berechnet für C_{20} H_{23} N_3 O_3
C = 67.74	C = 67.9
H = 7.02	H = 6.5
N = 12.2	N = 11.89

Die Nitrosoverbindung hat noch schwach basische Eigenschaften und löst sich demgemäss in Mineralsäuren. Mit Phenol und Schwefelsäure in alkalischer Lösung giebt sie die Liebermann'sche Reaktion.

Erwärmt man eine Lösung davon in 50% Essigsäure 2 Stunden auf dem Wasserbade mit der berechneten Menge Phenylhydrazin, so tritt rasch eine intensive Rothfärbung ein, und nach einiger Zeit trübt sich die Lösung unter Abscheidung eines dunklen, beim Erkalten fest werdenden Öles. Die über dem Öl stehende Flüssigkeit wird nach dem Erkalten in überschüssige Natronlauge gegossen, wobei sich ein brauner, beim Schütteln zu Klümpchen zusammenballender Niederschlag bildet. Beim Umkrystallisiren beider so erhaltenen Körper resultirt ein einheitliches Produkt vom S. P. 140°, welches sich nach seinem Verhalten, sowie nach den bei der Analyse ergebenden Zahlen als das Hydrazon der Nitrosoverbindung erweist, und wie das entsprechende Hydrazon des Cinchotoxins mit Säuren orangeroth gefärbte Salze bildet.

0.1552 gr Substanz gaben 0.3995 gr Kohlensäure und 0.0936 gr Wasser.

0.1730 gr Substanz gaben bei 18° und 727 mm Barometerstand 25.3 ccm Stickstoff.

Gefunden	Berechnet für C_{26} H_{29} N_5 O_3
C = 70.1 %	C = 70.4 %
H = 6.7 %	H = 6.55 %
N = 16.02 %	N = 15.8 %

Die Nitroso-Isonitrosoverbindung des Chinotoxins erhält man durch Fällen ihrer alkalischen Lösung (vergl. oben) mit Essigsäure als feines, leichtes, grauweisses Pulver. Zur Reinigung wird sie wiederholt aus heissem Alkohol umkrystallisirt. Sie ist in demselben analog der entsprechenden Verbindung des Cinchotoxins schwer löslich, braucht aber einmal gelöst, lange Zeit, bis sie sich wieder abscheidet. Man erhält sie in grossen durchsichtigen weissen Prismen vom S. P. 186°. Die Lösung in Alkalien ist gelb. Die Zusammensetzung entspricht der Formel C_{20} H_{22} N_4 O_4.

I. 0.2762 gr Substanz gaben 0.6345 gr Kohlensäure und 0.1530 gr Wasser.

II. 0.1630 gr Substanz gaben 0.3746 gr Kohlensäure und 0.0853 gr Wasser,

1.538 gr Substanz gaben 21.1 ccm Stickstoff bei 19° und 728 mm Barometerstand.

Gefunden:

I.	II.	Theorie
C = 62.65 %	C = 62.58 %	C = 62.8 %
H = 6.1	H = 5.81	H = 5.7
N = 15.09		N = 14.6

Wie bei der Nitrosoverbindung, so wurde auch hier versucht, ein Hydrazon darzustellen. Infolge der schweren Löslichkeit der Nitroso-Isonitrosoverbindung in Essigsäure wurden aber die diesbezüglichen Versuche in mineralsaurer Lösung ausgeführt.

Ein Theil Base wurde mit der berechneten Menge Phenylhydrazin in salzsaurer Lösung 2—3 Stunden im Ölbade zum Sieden erhitzt. Nach kurzer Zeit trat die charakteristische, die Hydrazonbildung anzeigende Rothfärbung ein und gleichzeitig beobachtete man im Kühler das Auftreten eines gelben Öles. — Bei der Behandlung

des Reaktionsgemisches auf die bei der Nitrosoverbindung angegebene Weise, resultirte ein Körper, der zwar deutlichen Hydrazoncharakter trug, sich jedoch nicht umkrystallisieren liess und infolgedessen nicht zur Analyse gebracht werden konnte. Auch mit Parabromphenylhydrazin erhielt ich kein krystallisirbares Produkt. Ich habe daher auch nicht entscheiden können, ob der Eintritt der Hydrazonbildung etwa unter Elimination der Isonitrosogruppe erfolgt, wie das a priori wahrscheinlich ist.

Methylirung des Chinotoxins.[1])

Die Analogie zwischen Cinchotoxin und Chinotoxin erfordert, dass bei der Methylirung des Chinotoxins in 1. Phase das Methylchinin von Claus und Mallmann, in 2. Phase das Jodmethylat des Methylchinins entsteht; es war demnach eine wichtige Aufgabe für mich, diesen Prozess zu realisiren. Je nach den eingehaltenen Bedingungen verläuft derselbe etwas verschieden.

Wird eine Lösung von Chinotoxin in Chloroform mit überschüssigem Jodmethyl versetzt, so tritt nach einiger Zeit eine schmierige Abscheidung ein, die beim Durchschütteln der Reaktionsflüssigkeit mit Sodalösung und Zusatz von Äther vollständig in Lösung geht. Von der Äther-chloroformschichte getrennt, lässt die dunkelbraun gefärbte alkalische Lösung nach kurzer Zeit von selbst einen weissen, aus feinen Nädelchen bestehenden Körper fallen, der sich aus Wasser leicht umkrystallisiren lässt und dadurch scharf charakterisirt ist, dass er nach theilweisem, bei etwa 100° unter Bläschenbildung erfolgendem Schmelzen wieder fest wird und dann erst bei 180° schmilzt. Der nämliche Körper krystallisirt aus der gelb gefärbten Äther-Chloroformlösung aus, nachdem dieselbe mit Ätzkali sorgfältig getrocknet worden ist. Daneben aber enthält die Äther-Chloroformlösung noch eine 2. Substanz, die in Form eines syrupösen

[1]) W. v. Miller u. Rohde, B 27, 1280.
B 28, 1066.

Öles zurückbleibt, wenn man die Lösung so lange concentrirt, bis keine Ausscheidungen des krystallisirten Körpers mehr erfolgen, und darauf abdestillirt.

Wählt man bei der Methylirung Äther als Lösungsmittel, so findet, wenn die Lösung des Chinotoxins sehr concentrirt ist, nach Zugabe des Jodmethyls alsbald ein vollständiges Erstarren der ganzen Flüssigkeit statt. Bei der Aufarbeitung der Reaktionsmasse in der oben angegebenen Weise resultiren jedoch die nämlichen Produkte wie vorher. Verfährt man aber bei der Aufarbeitung so, dass man die bei grösserer Concentration eventuell zuerst mit Äther verdünnte Reaktionsflüssigkeit statt mit Sodalösung mit Wasser ausschüttelt und erst die wässerige, vom Äther sorgfältig getrennte Lösung mit Alkalicarbonat übersättigt, so erhält man von dem krystallisirten Körper nur Spuren, während das syrupöse Öl als nahezu alleiniges Reaktionsprodukt auftritt.

Ich will gleich hier voranschicken, dass das Öl nichts anderes ist, als das gewünschte Methylchinin, welches auch von Claus und Mallmann nur in syrupöser Form erhalten wurde, und dass der bei 180° schmelzende krystallisirte Körper dessen Jodmethylat vorstellt. Dass das letztere bei dem dritten Verfahren nur in ganz kleinen Mengen entsteht, erkläre ich mir so, dass durch die Ausschüttelung der Reaktionsflüssigkeit mit Wasser das in der Form von jodwasserstoffsaurem Salz vorhandene Methylchinin, von dem im Äther bleibenden überschüssigen Jodmethyl getrennt wird und daher bei seiner Abscheidung durch Carbonat von der weiteren Addition von Jodmethyl bewahrt bleibt. Bei der direkten Ausschüttelung der Reaktionsflüssigkeit mit Sodalösung, wie sie bei den Versuchen 1 und 2 stattfindet, befindet sich dagegen das aus seinem jodwasserstoffsauren Salz abgeschiedene Methylchinin in Gegenwart von noch vorhandenem überschüssigen Jodmethyl. Es wird also in diesem Falle die Bildung von

Jodmethylat sehr begünstigt, wodurch natürlich die Ausbeute an freiem Methylchinin herabgesetzt wird.

Der Beweis für die Identität der von mir erhaltenen Produkte mit Methylchinin resp. dessen Jodmethylat ergiebt sich aus der Thatsache, dass einerseits die syrupöse Substanz beim Behandeln mit Jodmethyl in allen Fällen glatt in das bei 180° schmelzende Produkt übergeführt werden konnte, andererseits aber dieses mit dem Jodmethylat aus Methylchinin identisch ist. Mit besonderer Schärfe ergab sich die Identität dadurch, dass sowohl das Jodmethylat aus Chinotoxin wie das Jodmethylat aus Methylchinin je nach den Bedingungen wasserhaltig oder wasserfrei krystallisiren. In der wasserhaltigen Form, mit 1 Molekül Krystallwasser, erhält man das Produkt beim Umkrystallisiren aus Wasser oder aus 96 % Alkohol und findet dann, dass dasselbe vor der eigentlichen, bei 180° erfolgenden Schmelzung, gegen 100° eine theilweise Verflüssigung unter Bläschenbildung erfährt.[1])

Wasserfrei erhält man dagegen das Jodmethylat bei der Krystallisation aus trockenem Äther oder Chloroform, und dann schmilzt dasselbe ohne vorherige Schmelzerscheinungen bei 180°. Den von Claus und Mallmann zu 215—218° angegebenen Schmelzpunkt für das Jodmethylat des Methylchinins konnte ich unter keiner Bedingung erhalten und muss denselben als falsch bezeichnen.

Analytische Ergebnisse:

A. Analyse eines aus Chloroform umkrystallisirten und über conc. Schwefelsäure getrockneten Jodmethylats aus Methylchinotoxin.

0.1435 gr Substanz gaben 0.2897 gr Kohlensäure und 0.0811 gr Wasser.

0.2051 gr Substanz gaben 11.4 ccmm Stickstoff bei 24° und 727 mm Baromeretstand.

[1]) Erhitzt man das wasserhaltige Jodmethylat sehr langsam, so kann die Sinterung resp. Schmelzung bei 100° hintangehalten werden.

1.321 gr Substanz gaben 0.6596 Jodsilber.

Gefunden:	Berechnet für C_{22} H_{29} N_2 O_2 J
C = 55 %	C = 55.00 %
H = 6.2 %	H = 6,04 %
N = 6.0	N = 5.83
J = 26.9	J = 26.4

B. Analyse eines aus 96% Alkohol umkrystalisirten gleichen Präparates.

0,1722 gr Substanz gaben 0.3335 gr Kohlensäure und 0,1005 gr Wasser.

0.2035 gr Substanz lieferten 10.9 ccm Stickstoff bei 19° und 726 mm Barometerstand.

Gefunden;	Theorie für C_{22} H_{29} N_2 O_2 Jx H_2 O
C = 52.8%	C = 53%
H = 6.48	H = 6.2
N = 5.87	N = 5.62

Darstellung des Isonitrosochinotoxins.

Durch die Bildung einer Nitroso-Isonitrosoverbindung beim Behandeln von Cinchotoxin oder Chinotoxin mit nascirender salpetriger Säure ist bereits bewiesen worden, dass diese Basen befähigt sind, 2 Atome Wasserstoff gegen eine Isonitrosogruppe auszutauschen, Es war demnach zu erwarten, dass sich unter geeigneten Bedingungen auch die entsprechenden einfachen Isonitrosoverbindungen würden erhalten lassen, und in der That haben die von W. v. Miller und Rohde in dieser Richtung unternommenen Versuche diese Voraussetzung bestätigt. Herrn Brunner im hiesigen Laboratorium lag es ob, die bezüglichen Verhältnisse des Näheren beim Cinchotoxin zu untersuchen; ich habe dieselbe Aufgabe beim Chinotoxin übernommen. Zur Darstellung der Isonitrosoverbindung verfuhr ich wie folgt:

30 gr Chinotoxin wurden in einer Lösung von 2.1 gr Na in 130 gr absolutem Alkohol aufgelöst, dazu unter Kühlung 10 gr Amylnitrit tropfenweise zugegeben und dieses Reaktionsgemisch gut vesschlossen 12—24 Stunden bei einer 10° nicht überschreitenden Temperatur stehen gelassen. Nach Umlauf dieser Zeit hatte sich stets eine kleine Aus. scheidung von gelben, stark glitzernden Nädelchen gebildet, welche an der Luft unter dem Einfluss der Feuchtigkeit derselben rasch zerfliessen und sich deshalb einer näheren Untersuchung wenig zugänglich erweisen. Nach ihrem ganzen Verhalten, sowie nach den von Claisen durch Einwirkung von Natriumäthylat auf Gemische von Säureestern und Ketonen gemachten Erfahrungen, dürfte jedoch ausser Zweifel sein, dass sie die Natriumverbindung des Isonitrosochinotoxins darstellen.

Die freie Isonitrosoverbindung habe ich auf zwei verschiedenen Wegen erhalten.

Das erste Verfahren bestand darin, dass ich die von den oben erwähnten Kryställchen abfiltrirte Flüssigkeit nach dem Verdünnen mit Wasser behufs Entfernung des bei der Reaktion entstandenen Amylalkohols mit Aether ausschüttelte,

dann den vorhandenen Aethylalkohol durch Destillation im Vacuum bei möglichst niederer Temperatur entfernte und nun einen lebhaften Strom von Kohlensäure in die Flüssigkeit leitete. Hiebei scheidet sich die freie Isonitrosoverbindung nach einiger Zeit als ein flockiger, gelblich weisser Körper ab, dessen Reinigung mir lange Zeit grosse Mühe machte. Endlich gelang es mir, das Produkt dadurch in eine analysenreine Form zu bringen, dass ich eine Lösung desselben in 1 Theil Alkohol mit 5 Theilen Benzol versetzte und die Flüssigkeit ruhig stehen liess. Unter diesen Bedingungen krystallisirt die Verbindung in gelblichen concentrisch gebauten Wärzchen, welche bei 168—170° schmelzen. Die Analyse derselben bewies, dass in ihnen die gewünschte Isonitrosoverbindung vorlag. — 0.1431 gr Substanz lieferten 0.3558 gr Kohlensäure und 0.0893 gr Wasser.

0.1620 gr gaben 17 ccm Stickstoff bei 16° und 729 mm Barometerstand.

Gefunden:	Berechnet für C_{20} H_{23} N_3 O_3
C = 67.81%	C = 67.9
H = 6.93	H = 6.5
N = 11.92	N = 11.89

Der zweite Weg, der mich zur freien Isonitrosoverbindung führte, war der folgende:

Die wie oben vom Natriumsalz der Isonitrosoverbindung abfiltrirte Flüssigkeit wurde mit wenig Wasser verdünnt, durch Destillation in Vacuum von der grössten Menge Alkohol bei niederer Temperatur befreit und nun zu dem Reaktionsgemisch soviel Salzsäure gegeben, als zur Bildung des zweifach sauren Salzes der in Lösung befindlichen Base erforderlich ist. Zu dieser Lösung wurde essigsaures Natron in Ueberschusse gesetzt und dadurch ein schmieriger bei längerem Reiben mit dem Glasstabe und kräftigem Schütteln krystallinisch werdender Körper gefällt, der aus heissem Alkohol in grossen, tafelförmigen Krystallen vom S. P. 244° erhalten werden kann und die Zusammensetzung eines salzsauren Salzes der Isonitrosoverbindung hat.

0.1666 gr Substanz lieferten 0.3750 gr Kohlensäure und 0.0969 gr Wasser.

0.1321 gr Substanz gaben 13.3 ccm Stickstoff bei 18° und 730 mm Barometerstand.

1.325 gr Substanz gaben 0.4885 gr Chlorsilber.

Gefunden:	Berechnet für C^{20} H_{23} N_3 O_3 HCl
C = 61 39	C = 61.64
H = 6.46	H = 6.13
N = 11.1	N = 10.79
Cl = 9.12	Cl = 9.11

Wird diese Substanz in möglichst wenig absolutem Alkohol suspendirt und hierauf die auf ein Molekül berechnete Menge Natrium, ebenfalls in Alkohol gelöst, hinzugesezt, so scheidet sich nach mehrstündigem Stehen ein Niederschlag ab, der grösstenteils aus Kochsalz besteht. Man giesst nun die gesammte Flüssigkeit, sammt Niederschlag in Wasser, filtrirt die reichliche, flockige, gelblichweisse Abscheidung ab und krystallisirt dieselbe nach dem Trocknen auf einem Thonteller, aus einem Gemisch von 1 Theil Alkohol und 5 Theilen Benzol um. Wie beim ersten Verfahren erhielt man gelbliche conc. gebaute Wärzchen, die bei 168—170° schmelzen und die freie Isonitrosoverbindung darstellen.

Die oben beschriebene HCl-Verbindung des Isonitrosochinotoxins ist der Typus einer ganzen Reihe analoger Verbindungen. Man erhält dieselben, wenn man die freien Basen in denjenigen Säuren löst, deren Verbindungen man erhalten will, und dann überschüssiges essigsaures Natron hinzufügt. Auf diese Weise erhielt ich ausser der Salzsäureverbindung auch noch die Schwefelsäure- und Salpetersäureverbindung, alles schön krystallisirende Substanzen.

Die analoge Essigsäureverbindung stellte ich dar durch Lösen der Base in Natronlauge und vorsichtige Zugabe von Essigsäure bis eben zur Lösung der primär ausgefallenen freien Base. Bei einigem Stehen der Flüssigkeit

krystallisiert dann die Essigsäure-Verbindung in schönen farblosen Nädelchen, deren Zusammensetzung der Formel $C_{20}\ H_{28}\ N_3\ O_3 + CH_3\ COOH$ entspricht.

0.2051 gr Substanz gaben 0.4786 gr Kohlensäure und 0.1262 gr Wasser.

0.235 gr Substanz lieferten 19.3 ccm Stickstoff bei 21° und 727 m Barometerstand.

Gefunden	Berechnet
C = 63.63	C = 63.92
H = 6.83	H = 6.54
N = 10.31	N = 10.17

Mit Ausnahme der Essigsäureverbindung, bei welcher das bezügliche Verhalten selbstverständlich ist, sind all die erwähnten Säureverbindungen dadurch in bemerkenswerther Weise ausgezeichnet, dass sie trotz ihrer, regulären Salzen entsprechenden Zusammensetzung nur durch freies und kohlensaures Alkali, nicht aber durch essigsaures Alkali zersetzt worden. Durch dieses Verhalten unterscheiden sich dieselben in auffallender Weise von den Salzen anderer organischer Basen, und da sie — besonderen Untersuchungen zufolge — nur den Isonitrosoverbindungen der Basen vom Typus des Chinotoxins eigenthümlich sind, den Basen selbst aber nicht, so ergab sich die Frage, ob diese Säureverbindungen nicht möglicherweise statt Salze, Anlagerungsprodukte sind, bei denen die Jonen der Säuren etwa im Sinne des Schemas (OH) N—C—X

H R

an Stelle der Doppelverbindung zwischen dem Stickstoff der Oximgruppen und dem dieselbe tragenden Kohlenstoffatom angeheftet sind.

Gegen diese Annahme spricht nun vor allem, dass bei Isonitrosoverbindungen, welche denen des Cinchotoxins und Chinotoxins ähnlich gebaut sind, entsprechende Verhältnisse bisher nicht beobachtet worden sind. Einen derartigen Körper beschreibt z. B. Willstätter in einer seiner

Abhandlungen über Tropin im „Diisonitrosotropinon.“ Das salzsaure Salz dieser Verbindung liefert aber nach der Beschreibung Willstätter's beim Versetzen mit essigsaurem Natron direkt die freie Base zurück. Ein weiteres Argument, welches gegen die Auffassung der obigen Säureverbindungen als Anlagerungsprodukte der bezeichneten Art spricht, ist das folgende: Chinotoxin, Piperidin und Coniin geben mit dinitrothiophenhaltigem Nitrobenzol nach der Benetzung mit Alkohol eine Purpurfärbung; die Salze dieser Basen, ferner Methylchinin, Methylcinchonin, die Nitroso- und Nitrosoisonitrosoverbindungen des Cinchotoxins und Chinotoxins aber nicht. Daraus haben W. v. Miller und Rohde den Schluss gezogen, dass obiges Verhalten vielleicht eine allgemeine Reaktion starker Basen mit freier Imidgruppe ist. Es war nun interessant zu beobachten, dass die Isonitrosoverbindungen des Cinchotoxins und Chinotoxins, deren Imidgruppen frei sind, diese Reaktion zeigen, nicht aber obige Verbindungen derselben mit Säuren. Wären jene Verbindungen Anlagerungsprodukte im oben discutirten Sinne, so würde dieser Unterschied im Verhalten nicht einzusehen sein; er ist aber eine selbstverständliche Folge, wenn dieselben als Salze aufgefasst werden. — Ich neige daher der Ansicht zu, dass die erhaltenen Verbindungen thatsächlich Salze sind, muss es aber weiteren Untersuchungen vorbehalten, die Ursache des abnormen Verhaltens derselben festzustellen.

Methylirung der Isonitrosoverbindung des Chinotoxins.

Versetzt man die in Chloroform gelöste Isonitrosobase mit einem Ueberschuss von Jodmethyl, so findet nach kurzer Zeit Ausscheidung eines schön krystallisirten Produktes statt, welches aus Methylalkohol umkrystallisirt — bei 175° schmilzt. Der Theorie nach sollte dieses Produkt das jodwasserstoffsaure Salz des Methylisonitrosochinotoxins sein, und in der That entspricht auch seine procentische Zusammensetzung den gehegten Erwartungen.

0.213 gr Substanz lieferten 0.3961 gr Kohlensäure und 0.1053 gr Wasser.

1.325 gr Substanz gaben 0.6321 gr Jodsilber.

0.2135 gr. Substanz gaben 17.4 ccm Stickstoff bei 23° und 727 mm Barometerstand.

Gefunden	Berechnet für C_{21} H_{26} N_3 O_3 J
C = 50.7	C = 50.9
H = 5.5	H = 5.25
N = 8.7	N = 8.4
J = 25.77	J = 25.6

Versucht man jedoch, die dem Salz entsprechende Base daraus frei zu machen, so findet man, dass weder durch kohlensaure Alkalien noch durch verdünntes Aetzkali Jodwasserstoff abgespalten wird, sondern dass es erst bei längerem Stehenlassen der Substanz mit Natriumäthylat in alkoholischer Lösung gelingt, eine jodfreie Base daraus zu erhalten. Dieses merkwürdige, an ein Jodmethylat erinnernde Verhalten des mit Jodmethyl erhaltenen Produktes, liess es in hohem Masse zweifelhaft erscheinen, ob die daraus gewonnene jodfreie Base das gewünschte Methylderivat des Isonitrosochinotoxins sein würde. Wider Erwarten liess sich jedoch die Identität mit diesem Produkt völlig sicher nachweisen. Sollte daher bei der Anlagerung von Jodmethyl an die Isonitrosoverbindung des Chinotoxins, in Folge einer vorläufig nicht zu durchschauenden Complikation z. B. einer Ringbildung unter Wasserstoffverschiebung, thatsächlich ein Jodmethylat statt eines jodwasserstoffsauren Salzes entstanden sein, so muss bei der Abspaltung von Jodwasserstoff mittels Natriumäthylat durch einen entgegengesetzten Prozess das ursprüngliche Verhältnis wieder hergestellt werden.

Abspaltung von Jodwasserstoff aus dem Jodmethylanlagerungsprodukt des Isonitrosochinotoxins, und Identificirung der erhaltenen Base mit der Isonitrosoverbindung des Methylchinins.

Das Anlagerungsprodukt wird in Aether suspendirt und mit der, 2 Atomen entsprechenden Menge Natrium in absolutem Alkohol einige Stunden stehen gelassen, wobei sofort Lösung und starke Rothfärbung eintritt, ohne dass eine Abscheidung erfolgt. Nach 2—3stündigem Stehen wird das Reaktionsgemisch mit Wasser ausgeschüttelt und in die so erhaltene gelb gefärbte wässrige Lösung ein lebhafter Strom von Kohlensäure eingeleitet, worauf ein nicht krystallisirender, jodfreier, flockiger Körper ausfällt, der zwischen 90—100° schmilzt. Dieses Produkt stellt die Isonitrosoverbindung des Methylchinins vor.

Um den Nachweis hiefür zu erbringen, ging ich vom Methylchinin von Claus und Mallmann aus. 15 gr Methylchinin wurden in einer Lösung von 1.07 gr Natrium in 80 gr absolutem Alkohol gelöst, dazu unter Kühlung 5.2 gr Amylnitrit zugegeben und dieses Reaktionsgemisch bei Kellertemperatur 12—24 Stunden stehen gelassen. Nach dieser Zeit wurde mit Wasser verdünnt und behufs Entfernung des bei der Reaktion entstandenen Amylalkohols mit Aether ausgeschüttelt, dann der vorhandene Aethylalkohol durch Destillation im Vacuum bei niederer Temperatur entfernt und nun ein lebhafter Strom von Kohlensäure in die Flüssigkeit eingeleitet. Der auf diese Weise erhaltene Körper zeigte in allen seinen Eigenschaften wie Aussehen, Schmelzpunkt und Löslichkeitsverhältnissen eine vollständige Uebereinstimmung mit der durch Spaltung mittels Natriumäthylat aus dem Jodmethyladditionsprodukte des Isonitrosochinotoxins erhaltenen Substanz. Da aber die mangelnde Krystallisationsfähigkeit beider Körper eine unmittelbare, sichere Identificirung nicht zuliess, so versuchte ich dieselbe mit Hilfe von Derivaten zu erreichen. In zweifelloser Weise gelang mir dies durch Darstellung der beiderseitigen Jodmethylate.

Gleiche Mengen der beiden Körper von S. P. 80—100° wurden für sich in Chloroform gelöst und zu diesen Lösungen überschüssiges Jodmethyl zugegeben, worauf in beiden Fällen nach kurzer Zeit dasselbe schön krystallisirte Produkt von S. P. 169—170° ausfällt. Dass in beiden Körpern das zu erwartende Jodmethylat des Isoitrosomethylchinins vorliegt, zeigen die Ergebnisse der Analysen, sowie die Thatsache, dass es mir gelungen ist, auch durch Isonitrosirung des Jodmethylats des Methylchinins von Claus dasselbe Endprodukt vom S. P 169—170° zu erhalten.

Ergebnisse der Analysen:

1) Aus dem durch Spaltung mit $C_2 H_5 O Na$ und Anlagerung von JCH_3 erhaltenen Produkte:

0.1253 gr Substanz lieferten 0.2374 gr Kohlensäure und 0.0675 gr Wasser.

0.1532 gr Substanz gaben 11.7 ccm Stickstoff bei 17° und 730 mm Barometerstand.

1.2115 gr gaben 0.5621 gr Jodsilber.

Gefunden	Berechnet für $C_{22} H_{28} N_3 O_3 J$
C = 51.67	C = 51.8
H = 5.98	H = 5.5
N = 8.5	N = 8.25
J = 25.03	J = 24.9

2) Aus dem aus Methylchinin erhaltenen Körper:

0.2013 gr Substanz gaben 0.3818 gr Kohlensäure und 0.1102 gr Wasser.

0.1436 gr Substanz lieferten 11 ccm Stickstoff bei 17° und 726 mm Barometerstand.

1.073 gr Substanz gaben 0.5062 gr Jodsilber.

Gefunden	Berechnet für $C_{22} H_{28} N_3 O_3 J$
C = 51.7	C = 51.8
H = 6.0	H = 5.5
N = 8.48	N = 8.25
J = 25.4	J = 24.9

3) Aus dem durch Isonitrosirung des Jodmethylats des Methylchinins erhaltenen Produkte:

0.1652 gr Substanz gaben 0.3130 gr Kohlensäure und 0.0873 gr Wasser.

0.2031 gr Substanz lieferten 15.4 ccm Stickstoff bei 18° und 729 mm Barometerstand.

1.350 gr Substanz gaben 0.625 gr Jodsilber.

Gefunden	Berechnet für $C_{22}H_{28}N_3O_3J$
C = 51.61	C = 51.8
H = 5.79	H = 5.5
N = 8.39	N = 8.25
J = 24.7	J = 24.9

Die so auf verschiedenen Wegen erhaltenen drei Endprodukte vom S. P. 169—170° zeigen auch in ihrem Aeussern keine für das Auge wahrnehmbaren Unterschiede. Aus concentrirten alkoholischen Lösungen scheiden sich alle in gelben concentrisch gebauten Wärzchen ab, während aus verdünnten Lösungen in allen Fällen feine tafelförmige Kryställchen erhalten werden.

Die krystallographische Feststellung der Identität der drei Produkte konnte infolge der schlechten Ausbildung, sowie der Kleinheit der Krystalle leider nicht durchgeführt werden.

Ein zweiter Nachweis der Identität der obigen Methylbasen besteht darin, dass man durch Lösen derselben in Salpetersäure und nachheriger Zugabe von essigsaurem Natron dieselbe krystallisirte Salpetersäureverbindung von S. P. 175° erhält. Wahrscheinlich liegt in derselben ein analoges Salz vor, wie sie bei der Isonitrosoverbindung des Chinotoxins beschrieben worden sind.

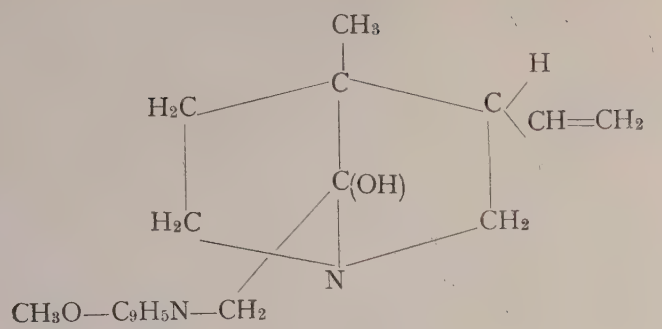
Die Uebereinstimmung der in dieser Arbeit beschriebenen Versuche mit den, bei den Arbeiten über das Cinchonin gemachten Erfahrungen, insbesondere aber die Thatsache, dass man einerseits vom Chinin und anderer

seits vom Aufspaltungsprodukt desselben, dem Chinotoxin, zu denselben Endprodukten gelangen kann, sind eine neue Stütze für die von W. v. Miller und Rohde angenommene Constitution der Chinaalkaloide.

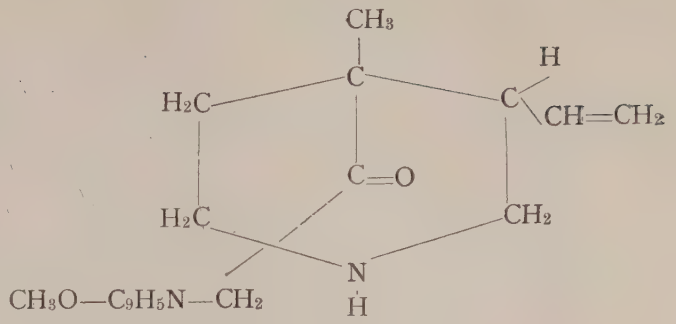
Zur besseren Orientierung ist eine Uebersichtstabelle beigefügt, die den genetischen Zusammenhang der hauptsächlichsten in der vorstehenden Arbeit beschriebenen Produkte darlegt.

Uebersicht.

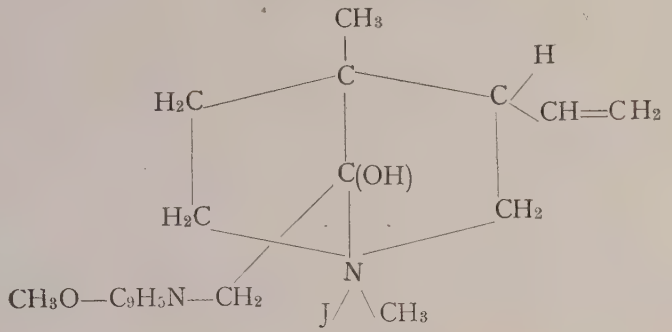
Chinin.



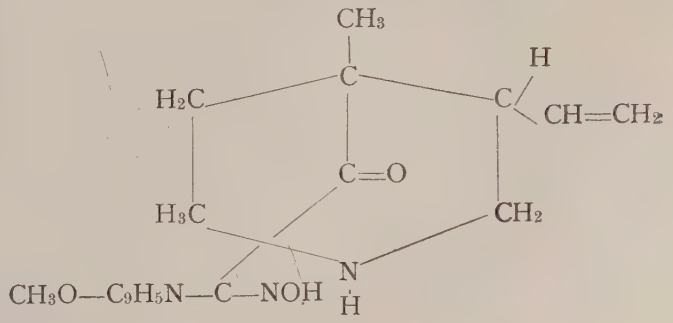
Chinotoxin.



Anlagerung von JCH_3

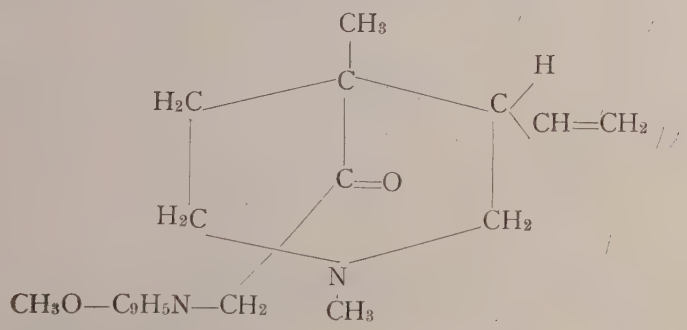


durch Isonitrosirung

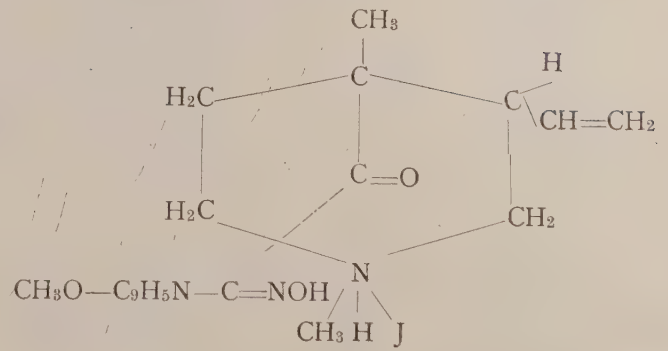


Uebersicht.

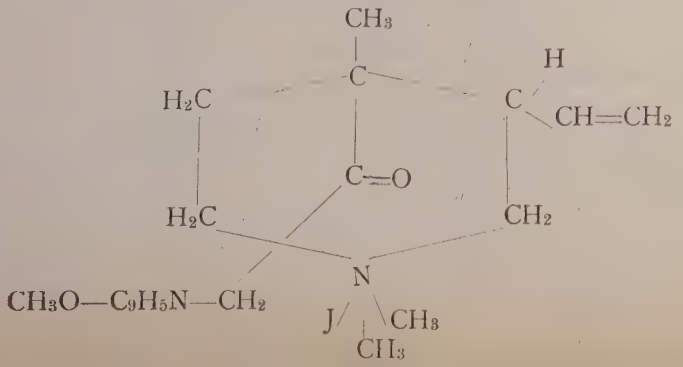
durch Kochen mit NaOH



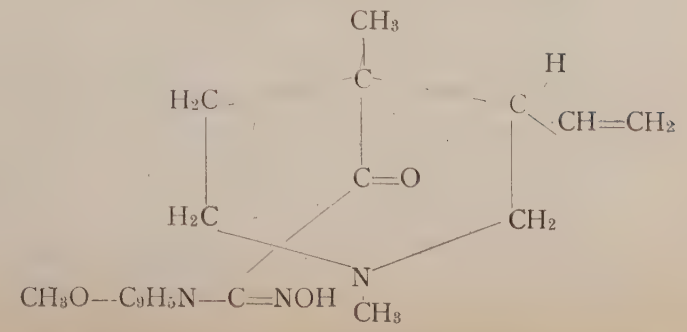
Anlagerung von JCH_3



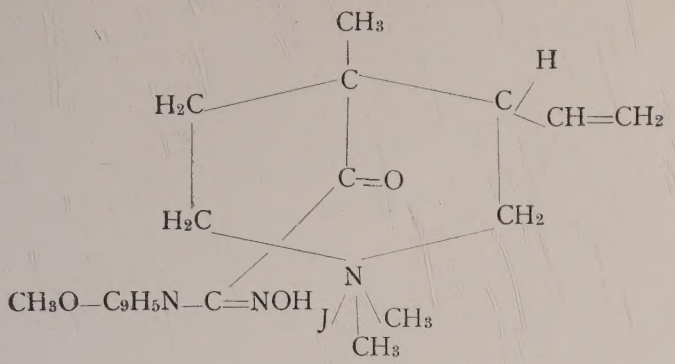
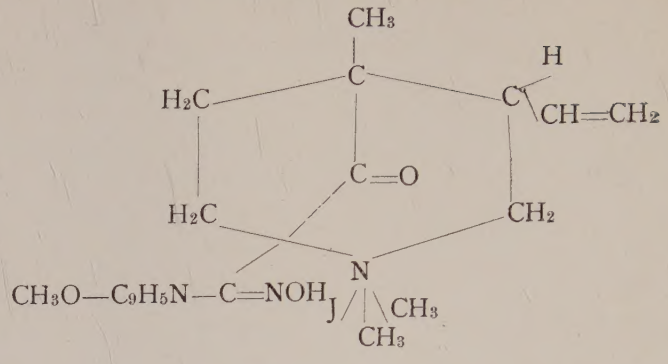
Anlagerung von JCH_3



Spaltung mit $NaOC_2H_5$



durch Isonitrosirung



Anlagerung von JCH_3